PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/25584 A61K 7/48, 7/06 **A2** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE97/02941

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Dezember 1997

(12,12.97)

(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, CN, JP, KR, MX, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

196 53 736.3

12. Dezember 1996 (12.12.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser LANCASTER GROUP GMBH [DE/DE]; Ladwig-Bertram-Strasse 8+10, D-67059 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOLZ-BERNER, Karin [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). ZASTROW, Leonhard [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). DOMLOGE, Nouna [FR/FR]; 127, avenue de Verdun, F-06190 Roquebrunne-Cap-Martin (FR).
- (74) Anwalt: WALTER, Wolf-Jürgen; Normannenstrasse 1-2, D-10367 Berlin (DE).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: COSMETIC PREPARATION WITH A PEPTIDE ADDITION

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHES PRÄPARAT MIT PEPTIDZUSATZ

(57) Abstract

The present invention relates to a new cosmetic preparation containing peptide derivatives from α -MSH, as well as other active components. A cosmetic product has to be developed which has the property of activating the melanogenesis and being an anti-inflammatory and acting more efficiently. The synergetically active preparation also includes a combination of a peptide derivative corresponding to the formula [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in a ratio of 0.05 to 2.5 mg of a pure peptide derivative per kg of the total mass, while said peptide derivative is associated with xanthine in a ratio of 0.5 to 2 mol per 100 mol of peptide; at least 0.5 w.t. % of a mixture of enzymes and vitamines, containing at least 150 U/ml of superoxide dismutase; and the usual auxiliary and carrier agents in a ratio of 65 to 99.5 w.t. %, and possibly other active components.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein neues kosmetisches Präparat, das von α-MSH abgeleitete Peptid-Derivate und weitere Wirkkomponenten enthält. Erfindungsaufgabe ist die Bereitstellung eines kosmetischen Präparates mit insbesondere die Melanogenese fördernden und entzündungswidrigen Eigenschaften mit verbesserter Wirksamkeit. Das Präparat mit synergistischem Wirkmechanismus besteht aus einer Kombination von einem PeptidDerivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse, wobei das PeptidDerivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid assoziiert ist; wenigstens 0,5 Gew.-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 U/ml Superoxiddismutase enthält; üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GΛ	Gabun	LY	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ `	Benin	1E	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	18	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten vo
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NI.	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugosławien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Kotea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz

10

15

20

25

30

Die Erfindung betrifft ein neues kosmetisches Präparat, das von $\alpha\text{-MSH}$ ("Melanocyte Stimulating Hormone") abgeleitete Peptid-Derivate und weitere Wirkkomponenten enthält.

 α -MSH ist bereits von einer Reihe von Forschungsgruppen untersucht worden, ohne daß bisher ein Arzneimittel daraus entwickelt werden konnte. Eine spezielle Wirkungsrichtung ist in der FR-A-2710340 offenbart worden, wo bestimmte von α -MSH abgeleitete Peptidderivate als für die Melanogenese stimulierende Wirkstoffe beschrieben und beansprucht wurden. Auch die topische Verwendung gegen entzündliche Reaktionen der Haut ist genannt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues kosmetische Präparat mit insbesondere die Melanogenese fördernden und entzündungswidrigen Eigenschaften mit verbesserter Wirksamkeit zu entwickeln.

Erfindungsgemäß besteht ein kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz aus einer Kombination der folgenden wirksamen Bestandteile:

- a) ein Peptidderivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in der Lip Thioctinsäure oder eines ihrer Derivate darstellt,
- X Glu, OH oder NH, bedeutet,
 - Y Trp-Gly-OH,

Trp-Gly-NH2,

Trp-NH, oder

Trp-OH bedeutet,

Phe Homo-Phe oder P-Fluor-Phe darstellt, und die Aminosäuren in der Form D, L und DL vorliegen können, oder Gemische davon, in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse, wobei das Peptidderivat mit

15

25

30

35

Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid assoziiert ist;

- b) wenigstens 0,5 Gew-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 Einheiten/ml (U/ml) Superoxiddismutase enthält;
- c) übliche Hilfs- und Trägerstoffe in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und
- d) weitere Wirkstoffe in einem Anteil von 0 bis 12 Gew-% enthält.

 Die Prozentangaben sind jeweils auf die Gesamtmasse des kosmetischen Präparates bezogen.

Als Peptid wird ein aus der FR-A-2710340 bekanntes Lipoyl-Peptid oder Peptid-Gemisch eingesetzt, das insbesondere mindestens eine der folgenden Sequenzen umfaßt:

- I [(DL)Lip]-Glu-His-D. HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
- II [(DH)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - III [(DL)Lip]-Glu-His-paraFluorPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - IV [(DH)Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - V [N.Lipoyl-Lysin]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - VI [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
- VII [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH₂ sowie die Derivate dieser Moleküle in Form von Salzen der Ester oder Amide, wobei das Peptid-Derivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid versetzt ist.

In handelsüblichen Peptiden, z.B. in MAP® oder MAP-X® (von Laboratoties Seporga, Frankreich), einem Lipoylaminopeptid der obigen Peptid-Derivate, liegt der reine Peptidgehalt bei etwa 50 mg/kg, und davon werden ca. 0,01 bis 5 Gew-% in dem kosmetischen Präparat eingesetzt. Daraus ergibt sich der oben genannte Peptidgehalt für die Erfindung.

Das eingesetzte Gemisch aus Enzymen und Vitaminen ist vorzugsweise ein durch Ultraschallbehandlung hergestelltes Aufschlußprodukt einer Hefe, wobei das Aufschlußprodukt SOD, Protease, Vitamin B_2 , Vitamin B_6 , Vitamin B_{12} , Vitamin D_2 und Vitamin E enthält. Vorzugsweise enthält es wenigstens 150 U/ml SOD, Protease und die Vitamine B und D, wobei das Verhältnis SOD:Protease als internationale Einheiten wenigstens im Bereich von 3:1 bis 8:1 liegt.

15

20

25

30

35

Besonders vorteilhaft für die Herstellung des Enzym-/
Vitamingemisches der Erfindung ist ein Aufschlußverfahren mittels
Ultraschall, das in der DE 4241154C1 beschrieben ist und bei dem
in einer Ultraschall-Durchflußzelle eine Zelldispersion oder
Suspension durch einen Beschallungsraum geführt wird, bei dem die
Sonotrode zur Hälfte bis Zweidrittel ihrer Länge in die Durchflußzelle hineinragt und in das zu beschallende Medium eintaucht.
Dabei hat die Sonotrode einen Winkel von 80,5 bis 88,5°, und das
Verhältnis der Eintauchlänge der Sonotrode in mm zum Beschallungsvolumen in ml wird auf einen Wert von 1:1,1 bis 1:20 eingestellt. Der Feststoffanteil in dem zu beschallenden Medium liegt
im Bereich von 1:0,02 bis 1:2,2 (in Gew.-%).

Als Zelldispersion können Hefen, wie Bäckerhefe, Brauereihefe, Weinhefe sowie besonders behandelte Hefen, wie z.B. SODangereicherte Hefen, eingesetzt werden. Eine vorteilhaft einzusetzende Zelldispersion enthält z.B. Saccharomyces cerevisiae.

Ein besonders vorteilhafter Bestandteil a) des kosmetischen Präparates der Erfindung besteht aus einem Gemisch des mit Xanthin versetzten Peptidderivates der Formel

[Lip]X-His-Phe-Arg-Y

mit maritimen halbsynthetischen Peptiden und Polypeptiden, die eine biotechnologische Proteinfraktion darstellen, hergestellt aus Mikro-Algen der Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten Makro-Algen der Gattung Ulva und nachfolgender Assoziierung mit einem pflanzlichen Glucosepolymeren, und wobei die maritimen halbsynthetischen Peptide assoziiert sind mit 0,5 bis 5 Gew-% maritimen Mineralsalzen und Spurenelementen.

Ein solches Gemisch ist beispielsweise das unter dem Namen "Sun Marine Complex" erhältliche Produkt (von Laboratories Seporge, Sophia-Antipolis Cedex, Frankreich).

Dieses vorteilhaft einzusetzende Gemisch aus Xanthin-assoziierten Peptiden und maritimen halbsynthetischen Peptiden, letztere assoziiert mit Glucosepolymeren, z.B. Dextrin, und Mineralsalzen/Spurenelementen aus Meerwasser, das nachfolgend als SMC (Sun Marine Complex) bezeichnet wird, wird durch einfaches Vermischen beider Komponenten hergestellt. Die Herstellung der maritimen halbsynthetischen Peptide erfolgt durch enzymatische Reinigung der tyrosinreichen Peptide und Polypeptide aus Byssus, d.h. der

10

15

20

25

30

35

sog. Muschelseide von Meeresmuscheln. Danach wird enzymatisch der pflanzliche Zelluloseteil (Mikro- und Makro-Algen) behandelt, um die verschiedenen mineralischen und organischen Elemente zu extrahieren. Anschließend wird unter leicht basischen Bedingungen und unter relativ hohem Druck und erhöhter Temperatur die Assoziation mit einem Glucose-Polymeren durchgeführt, z.B. mit Dextrin, um eine Stabilisierung der Einzelelemente des Gemisches auf den glucosidischen Träger als "Transportmolekül" für den Organismus zu erreichen.

In dem SMC liegt der Anteil des mit Xanthin assoziierten Peptids im Bereich von 0,5 bis 10 Gew-%, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew-%. Den Rest nehmen die maritimen halbsynthetischen Peptide (assoziiert an z.B. Detrin) sowie Mineralsalze und Spurenelemente ein.

Als übliche Hilfs- und Trägerstoffe des erfindungsgemäßen topischen Präparates können verwendet werden z.B. Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Carbomer, Cetearylalkohol, Lecithin, Copolymere, Paraffinöl, Cetylalkohol, Propylenglycol, Polyglycol, Jojobaöl, Siliconöl, Kokosnußöl, Kaolin modifiziert gemäß WO95/17157, Cetylpalmitat, Acrylates C10-C30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Magnesium Aluminium Silicate, Hydroxyethylcellulose sowie weitere, den speziellen Anwendungsformen wie z.B. Lippenstift, Augenkosmetik, Haarmaske usw. angepaßte Stoffe, die dem Fachmann bekannt sind.

Als weitere Wirkstoffe kann das Präparat enthalten 1.3 und $1.6-\beta$ -Glucan, CM-Glucan, Allantoin, TiO_2 , ZnO, UVA- und UVB-blockierende Substanzen.

Weiterhin einsetzbar in der Emulsion mit einem Anteil von 0,1 bis 30 Gew-% sind auch neue Agglomerate von sphärischen unporösen $\mathrm{SiO_2}$ -Teilchen von 0,05-1,5 $\mu\mathrm{m}$ und sphärischen $\mathrm{TiO_2}$ - oder ZnO-Teilchen, wobei die Agglomerate eine Teilchengröße von 0,06-5 $\mu\mathrm{m}$ haben. Die Herstellung derartiger Agglomerate erfolgt durch Vermischen der Teilchen unter Rühren bei 300-400 U/Min und teilweisem Wasserzusatz bis zur pastenförmigen Konsistenz und anschließendem Restwasserzusatz und Homogenisierung bei 3000 bis 5000 U/Min für 20-60 Minuten.

Das erfindungsgemäße kosmetische Präparat zeigt überraschend eine wesentlich über das Potential der Einzelkomponenten hin10 .

15

20

25

30

35

ausgehende synergistische entzündungswidrige Wirkung und kann daher erfolgreich in kosmetischen Zusammensetzungen, wie Sonnenschutzemulsionen, After-Sun-Emulsionen, Gesichtskosmetika usw. sowie bei sonstigen entzündlichen Prozessen der Haut kosmetisch eingesetzt werden. Besonders eindrucksvoll erweist sich dieser Synergismus darin, daß bereits eine Emulsion, die nur 0,5 Gew.-% des mit Xanthin assoziierten Peptidpräparates (mit 50 mg Peptid pro kg) neben den Hefeaufschlußprodukten enthält, die gleiche entzündungswidrige Wirkung zeigt, wie ein das reine Peptidpräparat (mit 50 mg Peptid/kg).

Das beweisen Messungen an Probanden mit einem Mexameter MX16 (Courage + Khazaka/Deutschland), bei dem der Rötungsgrad der Haut als Grundlage genommen wurde und in zeitlichen Abständen nach der Bestrahlung Messungen erfolgten. Die sich dabei ergebenden Kurven sowie die parallel dazu bei Probanden durchgeführten histologischen Hautuntersuchungen nach dem H+E Staining-Verfahren hinsichtlich der Melanocytenaktivität lassen erkennen, daß die Aktivität des erfindungsgemäßen Präparates weit über den zu erwartenden Werten der Aktivität der Einzelkomponenten liegt.

Eine bevorzugte Formulierung enthält die Peptidkomponente in einem Anteil von 0,05 bis 1,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse.

Der erfindungsgemäße Bestandteil a) der Kombination von Xanthin-assoziierten Peptiden, Peptidderivaten und in der biotechnologischen Proteinfraktion aus maritimen halbsynthetischen Peptiden enthaltenen Enzymaktivatoren - letztere sind besonders reich an Tyrosin und Phenylalanin - wirkt stimulierend, schützend und regenerierend auf die Haut.

Die Hautstimulierung erfolgt durch den unter AMPc-Beteiligung ablaufenden Metabolismus, der durch Peptide und Xanthin aktiviert wird. Die Peptidderivate, insbesondere MAPX[®], rufen eine Stimulierung der Melanin-Synthese hervor. Die halbsynthetischen Peptide regenerieren das Bindegewebe.

Die schützende und regenerierende Wirkung besteht einerseits in dem Lichtschutz, der durch neu synthetisiertes Melanin hervorgerufen wird, das die Rolle eines natürlichen UV-Filters spielt. Weiterhin besteht sie in der Regenerierung UV-geschädigter Zellen durch eine Modulierung der Cytokinine IL-1a und TNFa sowie eine

10

15

20

25

30

35

synergistische Wirkung aller enthaltenen Peptide gegenüber freien Radikalen. Die entzündungswidrige Wirkung (anti-IL-1 α und anti-TNF α) wurde experimentell mit 55 % bzw. 40 % nachgewiesen.

Der eingesetzte Hefeextrakt bewirkt unter anderem eine bessere Struktur der Hautzellen sowie einen verbesserten Feuchtigkeitshaushalt.

Dermatologische Untersuchungen der Haut, auf die eine vorteilhafte Zusammensetzung aus Xanthin-assoziierten Peptiden und maritimen halbsynthetischen Peptiden in Assoziation mit Glucosepolymeren und maritimen Mineralsalzen/Spurenelementen aufgetragen worden war, zeigten eine Verbesserung der Hautmorphologie dahingehend, daß das Keratin sehr gut hydratisiert war und wesentlich weniger Vakuolen und Ödeme im Vergleich mit unbehandelten Hautpartien erkennbar waren. Die Dermis war gut konserviert mit einem normalen Bindegewebe. Der Gehalt an physikalischen und chemischen Lichtschutzfiltern gab weniger Hautirritationen nach vierundzwanzigstündiger Anwendung.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen kosmetischen Präparates kann z.B. erfolgen in Sonnencremes, Sonnengelen, After-sun-Produkten, Tagescremes, Nachtcremes, Masken, Körperlotionen, Reinigungsmilch, Make up's, Lippenstiften, Körperpuder, Augenkosmetik, Haarmasken, Haarspülungen, Haarshampoos, Duschgelen, Duschölen, Badeölen. Die Herstellung derartiger Produkte erfolgt auf eine Weise, wie sie dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt ist.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. Die Prozentangaben in den Beispielen sind in Gewichtsprozent.

In der dazugehörigen Zeichnung zeigt

Fig. 1 ein Diagramm der Mexameter-Messung geröteter Haut mit einem Vergleich verschiedener Emulsionen.

Beispiel 1

1A) Herstellung des Hefeaufschlußproduktes

Es wurde eine Hefesuspension aus Superoxiddismutase angereicherter Hefe des Stammes Saccharomyces cerevisiae mit den folgenden Bestandteilen hergestellt:

- 20 % Hefe
- 10 % Propylenglycol,
- 0,4 % Konservierungsmittel

ad 100 Wasser.

Das Vermischen erfolgte unter Kühlung bei etwa 8 bis 10 °C. Die Hefesuspension wurde gemäß Beispiel 1 der DE 4241154C1 behandelt, wobei bei einer maximalen Temperatur von 20°C zirka 3 l Aufschlußprodukt pro Stunde aus der Durchflußzelle abgezogen werden konnten. Nach der Abtrennung der Zellwände erhielt man ein Produkt mit folgenden Gehalten an aktiver Substanz

SOD ≥ 200 U/ml	Vitamin B ₆ 40 mg/l
Protease ~ 50 U/ml	Vitamin B ₁₂ 3 mg/l
Vitamin B ₂ 20 mg/l	Vitamin D ₂ 0,3 mg/ml
Vitamin E 0,6 mg/ml.	(U = Einheiten)

1B) Herstellung der kosmetischen Emulsion

Es wurde in den folgenden Beispielen mit dem Hefeaufschlußprodukt nach Beispiel 1A gearbeitet und mit der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift in den Beispielen 2 - 4.

Zur Phase A erfolgte bei ca. 80 °C und unter Rühren die Zugabe der ebenfalls auf 80 °C erwärmten Phase B. Das Gemisch wurde homogenisiert, abgekühlt und bei etwa 35 °C mit der Phase C versetzt. Das Gemisch wurde homogenisiert.

20

25

30

35

5

10

15

Beispiel 2 Sonnencreme

Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1B.

Ph	а	c	P	Α	

Glycerin	3,0 %
Magnesiumsulfat	0,5 %
Wasser	ad 100
Phase B	
Glyceryl Oleate	2,5 %
Decyl Oleate	5,0 %
Paraffinoil	10,0 %
Bienenwachs	2,0 %
TiO ₂	3,0 %
Zinkstearat	2,0 %
Phase C	
Konservierungsmittel	0,3 %
Parfümöl	0,5 %
Peptidpräparat MAP-X®	1,0 %
Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp.1A	0,5 %

<u>Beispiel 3</u> After-Sun-Präparat Die Herstellung erfolgte gemäß Beispiel 1B.

	Phase A	
5	Glycerin	6,0 %
	Magnesiumsulfat	1,0 %
	Wasser	ad 100
	Phase B	
	Glyceryl Oleate	4,0 %
10	Polyglyceryl-3 Diisostearate	10,0 %
	Hexyldecanol	2,0 %
	Bienenwachs	1,0 %
	Dicapryl Ether	2,0 %
	Phase C	
15	Konservierungsmittel	0,4 %
	Parfümöl	0,5 %
	Peptidpräparat MAP-X®	2,0 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp.1A	5,0 %
20	<u>Beispiel 4</u> Körperlotion	
	Die Herstellung erfolgte gemäß Bei	spiel 1B.
	Phase A	
	Glycerin	3,0 %
	Magnesiumsulfat	0,5 %
25	Propylenglycol	2,0 %
	Wasser	ad 100
	Phase B	
	Glyceryl Oleate	1,0 %
	Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxy-	
30	stearate	2,5 %
	Cetearyl Jonanoate	3,0 %
	Jojobaöl	1,5 %
	Phase C	
	Konservierungsmittel	0,4 %
35	Parfumöl	1,5 %
	Peptidpräparat MAP-X®	3,0 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp.1A	8,0 %

<u>Beispiel 5</u> Lippenstift

Die Phase A wurde bei ca. 85 °C geschmolzen. Die Phase B wurde mit der Farbe verrührt, und es wurde die Phase A zugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe der Phase C unter Rühren, und es wurde abgekühlt.

Phase A

5

20

25

35

	Candelillawachs	8,0 %
	Bienenwachs	ad 100
	Phase B	
10	Ceraphyloil	25,0 %
	Calendulaoil	25,0 %
	Farbe (Color; je nach Farbe)	8,0 %
	Phase C	
	Peptidpräparat MAP-X®	2,0 %
15	Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp.1A	2,0 %
	Aroma	1,0 %

Beispiel 6 Duschgel

In das vorgelegt Wasser wurden die nachfolgenden Bestandteile in üblicher Weise unter Rühren und anschließendem Homogenisieren eingebracht.

Wasser	ad 100
Sodium Myreth Sulfate	25 %
Disodium Laurethsulfosuccinate	8 %
Konservierungsmittel	0,2 %
Parfümöl	0,5 %
Peptidpräparat MAP-X®	0,5 %
Hefeaufschlußprodukt gemäß Bsp.	.1A 0,1 %

30 Beispiel 7

In Fig. 1 ist ein Vergleich verschiedener Emulsionen bei der Messung geröteter Haut von Probanden dargestellt. Die Werte sind Mittelwerte von 10 Messungen. Der Anfangswert 1 wurde als dimensionslose Verhältniszahl (Index) willkürlich gesetzt. Die Messungen erfolgen zu den in den Kurven angegebenen Zeiten. Die Messung erfolgte mit einem Mexameter MX16° der Firma Courage + Khazaka electronic GmbH, Deutschland. Gemessen wird dabei die Absorption der Wellenlängen 568 und 660 nm. Dabei entspricht die eine Wel-

10

15

20

lenlänge etwa den Hautabsorptionsspitzen von Hämoglobin, die andere schließt andere Farbeinflüsse (z.B. Bilirubin) möglichst aus. Die erzielten Meßwerte werden als Verhältniszahl zwischen den benutzten Farben (Index) angegeben.

Verglichen wurde

A eine Basisemulsion, die nur die Emulsionsgrundlage und 0,5 Gew-% des Hefeaufschlußproduktes gemäß Beispiel 1A enthielt ("Grundlage"),

B das Peptidpräparat MAP-X[®] in der Konzentration 50 mg reines Peptid pro kg ("Peptid"),

C die gleiche Basisemulsion wie bei A mit 0,5 % Peptidpräparat $MAP-X^{\oplus}$ ("Peptid+Grundlage").

Der Kurvenverlauf nach 24 bzw. 48 Stunden zeigt deutlich, daß die Emulsion C eine nicht zu erwartende Verbesserung im Verhältnis zu A oder B zeigt.

Da die Wirkung von Antioxidantien in der Art von komplexen physiologischen Regelkreisen in einem biologischen System bewertet werden muß, ist ein einfacher Additionseffekt bei zwei Substanzen mit jeweils anti-oxidativer Wirkung nicht zu beobachten. Stattdessen ist nur eine gering über dem Normwert liegende Gesamtwirkung zu erwarten. Somit ist der Unterschied in den vorliegenden Meßergebnissen klar als Synergismus zu bewerten.

Beispiel 8 Hautschutzcreme für 24 h (Vor- und Nach-Sonnenschutz)

		•
25	Phase A	
	C12-15 Alkyl Benoate	4,0 %
	Sheabutter	2,0 %
	Steareth-2	1,5 %
	Phase B	
30	destilliertes Wasser	ad 100
	Cross Polymer	0,5 %
	Glycerine	2 %
	Phase C	
	Triethanolamine	0,5 %
35	Phase D	
	Jojobaöl	2 %
	Olivenöl	1 %
	Konservierungsmittel	0,5 %

Pha	sе	Е
-----	----	---

Phase A

Sun Marine Complex	5,0 %
Hefeaufschlußprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
Parfümöl	0,2 %.

5

10

15

Die Herstellung erfolgte in der Weise, daß die Bestandteile der Phasen A und B jeweils getrennt bei etwa 60°C verrührt wurden und anschließend beide Phasen bei dieser Temperatur miteinander vermischt und auf cirka 45°C abgekühlt wurden. Danach wurden die Phasen C und D hinzugegeben, und es wurde unter Rühren abgekühlt. Die Phase E wurde bei 35°C hinzugesetzt und mit dem Gesamtgemisch verrührt.

Beispiel 9 Sonnencreme (SPF10)

	Steareth-2	3 %	
	Steareth-21	2 %	
	Bienenwachs	1,5	ક
	Phase B		
20	destilliertes Wasser	ad 1	.00
	Glycerine	3,5	ક્ર
	Propylen glycole	2,0	ક્ર
	TiO ₂	7,0	ક્ર
	Phase C		
25	Jojobaöl	2,5	ક્ર
	Babassuöl	1,0	ક
	Siliconöl	0,5	ક
	Konservierungsmittel	0,3	ક્ર
	Phase D		
30	Sun Marine Complex	0,5 %	
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Anspruch 1B	0,5	ક્ર
	Parfümöl	0,1	ક્ર
	Die Verarbeitung erfolgte wie im Beispiel 8.		
	Beispiel 10 Sonnencreme (SPF15)		
35	Phase A		
	Steareth-2	2,0	윰
	Steareth-21	2,0	કૃ
	Isohexadecane	3,0	

	WO 98/25584	PCT/DE97/22941
	12	è
	Octyl Methoxycinnamate	5,0 %
	4-Methylbenzylidene Camphor	3,3 %
	Phase B	
	destilliertes Wasser	ad 100
5	Glycerine	10,0 %
	TiO ₂ /SiO ₂ -Agglomerate*	2,0 %
	ZnO/SiO ₂ -Agglomerate*	1,0 %
	Phase C	
	Siliconöl	2,0 %
10	Palmöl	4,0 %
	Konservierungsmittel	0,3 %
	Phase D	
	Sun Marine Complex	0,5 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
15	Parfümöl	0,2 %
20	* aus sphärischen unporösen SiO ₂ -Teilchen sphärischen TiO ₂ - oder ZnO-Teilchen, wobei de Teilchengröße von 0,06-1,5 μm haben. <u>Beispiel 11</u> Sonnencreme mit chemischen Filterhase A Cetearyl	lie Agglomerate eine
	Glyceryl Stearathe and Ceteareth 20 and Cety	/1
25	Palmitate	3,5 %
	Octyl Stearathe	1,5 %
	Octyl Methoxycinnamate	6,5 %
	4-Methylbenzylidene Camphor	1,5 %
	Phase B	
30	d estilliert es Wasser	ad 100
	Glycerine	2,0 %
	Phase C	
	Babassuöl	5,0 %
	Konservierungsmittel	0,5 %
35	Phase D	
	Sun Marine Complex	3,0 %
	Hefeaufschlußprodukt gemäß Beispiel 1B	0,5 %
	Parfümöl	0,1 %
	•	

Die Verarbeitung der Zusammensetzung erfolgte gemäß Beispiel 8.

	Beispiel 12 Make-up mit SPF4		
	Phase A		
5	Sheabutter	2	8
	Bienenwachs	3	8
	Olivenöl	5	8
	Farbe	3-10	*
	TiO ₂	4	8
10	Phase B		
	destilliertes Wasser	ad	100
	Glycerin	2	¥
	Phase C	,	•
	Jojobaöl	2	8
15	Siliconöl	5	8

Die Verarbeitung der Zusammensetzung erfolgte gemäß Beispiel 8.

20

25

30

35

Patentansprüche

5

10

20

35

- 1. Kosmetisches Präparat mit Peptidzusatz, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksame Bestandteile eine Kombination der folgenden Bestandteile enthält:
- a) ein Peptidderivat der Formel [Lip]X-His-Phe-Arg-Y in der Lip Thioctinsäure oder eines ihrer Derivate darstellt,
- X Glu, OH oder NH, bedeutet,
- Y Trp-Gly-OH,
 Trp-Gly-NH₂,
 Trp-NH₂ oder

15 Trp-OH bedeutet,

Phe Homo-Phe oder P-Fluor-Phe darstellt, und die Aminosäuren in der Form D, L und DL vorliegen können, oder Gemische davon, in einem Anteil von 0,05 bis 2,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse, wobei das Peptidderivat mit Xanthin in einem Anteil von 0,5 bis 2 Mol pro 100 Mol Peptid versetzt ist;

- b) wenigstens 0,5 Gew-% eines Gemisches aus Enzymen und Vitaminen, das wenigstens 150 U/ml Superoxiddismutase (SOD) enthält;
- c) Williche Hilfs- und Trägerstoffe in einem Anteil von 65 bis 99,5 Gew.-%; und
- d) 0 bis 12 Gew-% weitere Wirkstoffe enthält; wobei die Prozentangaben jeweils auf die Gesamtmasse des Präparates bezogen sind.
- 2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch aus Enzymen und Vitaminen aus SOD, Protease, Vitamin B_2 , Vitamin B_6 , Vitamin B_{12} , Vitamin D_2 und Vitamin E besteht.
 - 3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es Protease und die Vitamine B und D enthält, wobei das Verhältnis SOD:Protease, ausgedrückt als internationale Einheiten, wenigstens im Bereich von 3:1 bis 8:1 liegt.
 - 4. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das

15

20

25

30

35

Enzym- und Vitamingemisch aus dem Ultraschallaufschluß einer Hefe herrührt, insbesondere aus dem Aufschluß von Bäckerhefe.

- 5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid ausgewählt ist unter den Peptiden oder Peptidgemischen, die mindestens eine der folgenden Sequenzen umfassen:
- I [(DL)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
- II [(DH)Lip]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
- III [(DL)Lip]-Glu-His-paraFluorPhe-Arg-Trp-Gly-NH2
- 10 IV [(DH)Lip]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - V [N.Lipoyl-Lysin]-Glu-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - VI [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-Gly-NH,
 - VII [N.Lipoyl-Lysin]-His-D.HomoPhe-Arg-Trp-NH,

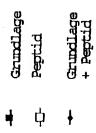
sowie die Derivate dieser Moleküle in Form von Salzen der Ester oder Amide.

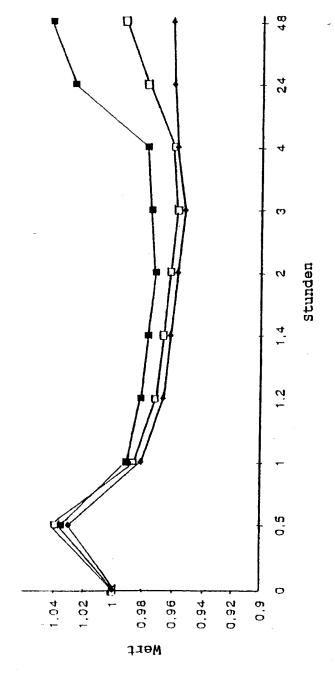
- 6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptidkomponente in einem Anteil von 0,05 bis 1,5 mg reines Peptidderivat pro kg Gesamtmasse enthalten ist.
- 7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptidkomponente MAP-X[®] ist.
- 8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Xanthin versetzte Peptidderivat als Gemisch vorliegt von Peptidderivaten der Formel

[Lip]X-His-Phe-Arg-Y gemäß Anspruch 1 und maritimen halbsynthetischen Peptiden und Polypeptiden, die eine biotechnologische Proteinfraktion darstellen, hergestellt aus Mikro-Algen der Gattung Chlorella und mit Byssus (Muschelseide) assoziierten Makro-Algen der Gattung Ulva und nachfolgender Assoziierung mit einem pflanzlichen Glucosepolymeren, und wobei die maritimen halbsynthetischen Peptide assoziiert sind mit 0,5 bis 5 Gew-% maritimen Mineralsalzen und Spurenelementen.

9. Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch der "Sun Marine Complex" ist.

10. Verwendung eines kosmetischen Präparates mit Peptidzusatz nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Sonnencreme, Sonnenemulsion, After-Sun-Lotion, Pre-Sun-Lotion, Körperlotion, Lippenstift, Make-up, Augenkosmetik, Gesichtspuder, Haarmaske, Haarshampoo, Haarwasser, Duschgel, Duschöl.





ERSATZBLATT (REGEL 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .ional Application No
PCT/DE 97/02941

A. CLASSI IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K7/48 A61K7/06		
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ation and IPC	·
B. FIELDS	SEARCHED currentation searched (classification system followed by classification	an outside to	
IPC 6	A61K	on symbols)	
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that su	uch documents are included in the fields sea	arched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data base	se and, where practical, search terms used)	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	·		
		——————————————————————————————————————	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	event passages	Relevant to claim No.
	опалот составля на поставля на	, and a process of the process of th	Tiology to oxidity to
Α	WO 95 08564 A (INST EUROP DE BIOL		1-10
	CELLULAIR ; DUSSOURD D HINTERLAND (FR);) 30 March 1995	LUCIEN	
	cited in the application		
	see the whole document	!	
A	DE 42 41 154 C (LANCASTER GROUP A	NG) 17	1-10
	March 1994		Tex
	cited in the application see the whole document		
١.			
A	FR 2 691 465 A (PF MEDICAMENT) 26	November	1-10
	see the whole document		
A	 EP 0 297 457 A (HEYL CHEM PHARM)	4 January	1-10
1 "	1989	4 Juliaury	1 10
1	see the whole document		
l			
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	n annex.
° Special ca	etegones of cited documents :	"T" later document published after the inte	
	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention	
"E" earlier of tilling of	document but published on or after the international tate	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot	
which	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the o	cument is taken alone
"O" docum	n or other special reason (as specified) ent reterring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve an in document is combined with one or no	ventive step when the ore other such docu-
"P" docum	means ent published prior to the international filing date but han the pronty date claimed	ments, such combination being obvior in the art. "&" document member of the same patent	•
<u> </u>	actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international sea	
1	9 June 1998	29/06/1998	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer	
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk		
1	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sierra Gonzalez,	M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Unal Application No PCT/DE 97/02941

	itent document Lin search repor	t	Publication date		atent family nember(s)	Publication_ date
WO	9508564	Α	30-03-1995	FR	2710340 A	31-03-1995
***	J300304	••	00 00 1330	AÜ	7785994 A	10-04-1995
				CA	2149925 A	30-03-1995
				EP	0669938 A	06-09-1995
	,			ĴΡ	8503963 T	30-04-1996
DE	4241154		17-03-1994	AU	662261 B	24-08-1995
				AU	5695794 A	04-07-1994
				BR	9305834 A	18-02-1997
				CA	2109722 A	08-06-1994
			•	CZ	9401868 A	15-12-1994
				WO	9413783 A	23-06-1994
				EP	0626997 A	07-12-1994
				FI	943647 A	23-09-1994
				HU	70303 A	28-09-1995
				IL	107670 A	10-06-1997
				JP	7503619 T	20-04-1995
				NO	942679 A	15-07-1994
				NZ	258881 A	26-09-1995
				PL	304718 A	09-01-1995
				SK	92894 A	12-04-1995
				US	562918 5 A	13-05-1997
				ZA	9309067 A	04-08-1994
FR	2691465	A	26-11-1993	NONE		
EP	0297457	Α	04-01-1989	DE	372119 0 C	02-02-1989
				CA	1327940 A	22-03-1994
	,			DE	3883871 D	14-10-1993
			*	JP	1063505 A	09-03-1989
				US	5019391 A	28-05-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte, Jonales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02941

A. KLASSI IPK 6	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K7/48 A61K7/06		2
Nach der in	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	ssilikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE ter Mindestprüstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo	nto 1	
IPK 6	A61K	na j	
Recharchiei	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	lame der Datenbank und evtl. verwendete (Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ⁻	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 08564 A (INST EUROP DE BIOL CELLULAIR ;DUSSOURD D HINTERLAND (FR);) 30.März 1995		1-10
	in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		
A	DE 42 41 154 C (LANCASTER GROUP A 17.März 1994 in der Anmeldung erwähnt	AG)	1-10
	siehe das ganze Dokument ———	j	
Α	FR 2 691 465 A (PF MEDICAMENT) 26 1993 siehe das ganze Dokument	5.November	1–10
A	EP 0 297 457 A (HEYL CHEM PHARM)	4.Januar	1-10
	1989		
	siehe das ganze Dokument		
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentlamilie	
"A" Verötte	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur	worden ist und mit der
"E" alteres	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist	oder der ihr zugrundeliegenden
"L" Veröffer	ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitelhaft er-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann allein aufgrund dieser Veröffentlich erfinderischer T\u00e4tigkeit beruhend betra	chung nicht als neu oder auf
andere soll od ausgel	on zu rassen, och duch die das verbenitzinangsdatin einer n Im Recherchenbericht genamiten Veröffentlichung belegt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie lübrt)	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann nicht als auf erfindenscher Tätigk	stung; die beanspruchte Erfindung eit beruhend betrachtet
"O" Veröffe eine B	unity ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach	werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	Verbindung gebracht wird und
dem b	eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Abschlusses der internationalen Recherche	"&" Veröftentlichung, die Mitglied derselben Absendedatum des internationalen Re-	
			Grecore inerioris
	9. Juni 1998 Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	29/06/1998	
reame und r	Ostanschim der internationalen necherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sierra Gonzalez,	Μ

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Interi unales Aktenzeichen

PCT/DE 97/02941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung			Datum de⊭ Veröffentlichung	
WO	9508564	Α	30-03-1995	FR	2710340 A	31-03-1995
				AU	7785994 A	10-04-1995
				CA	2149925 A	30-03-1995
				EP	0669938 A	06-09-1995
				JP	8503963 T	30-04-1996
DE	4241154	. с	17-03-1994	AU	662261 B	24-08-1995
				υA	5695794 A	04-07-1994
			•	BR	9305834 A	18-02-1997
				CA	2109722 A	08-06-1994
				CZ	9401868 A	15-12-1994
				WO	9413783 A	23-06-1994
				EP	0626997 A	07-12-1994
	•			FI	943647 A	23-09-1994
				HU	70303 A	28-09-1995
				IL	107670 A	10-06-1997
				JP	7503619 T	20-04-1995
				NO	942679 A	15-07-1994
				NZ	258881 A	26-09-1995
				PL	304718 A	09-01-1995
				SK	92894 A	12-04-1995
		r		US	5629185 A	13-05-1997
				ZA	9309067 A	04-08-1994
FR	2691465	Α	26-11-1993	KEIN	-	
EP	0297457	A	04-01-1989	DE	3721190 C	02-02-1989
				CA	1327940 A	22-03-1994
				DE	3883871 D	14-10-1993
			•	JP	1063505 A	09-03-1989
				US	5019391 A	28-05-1991